



103/1490

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 11 MAR 2004
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2003 A 001383

Invenzione Industriale



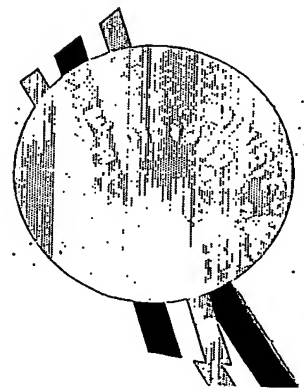
*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

18 FEB. 2004

✓ IL DIRIGENTE
Ing. DI CARLO



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione

DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.

Residenza

Mereto di Tomba (UD)

2) Denominazione

Residenza

codice

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome

Bianchetti Giuseppe ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.

via

Rossini

n.

8

città

Milano

cap

20122

(prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sd)

gruppo/sottogruppo

"Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico e suoi intermedi"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐

NO ☒

E. INVENTORI DESIGNATI

1)

Razzetti Gabriele

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

2)

Mantegazza Simone

3)

Castaldi Graziano

4)

Allegrini Pietro

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1)

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)

PROV

n. pag.

20

Doc. 2)

PROV

n. lav.

1

Doc. 3)

RIS

Doc. 4)

RIS

Doc. 5)

RIS

Doc. 6)

RIS

Doc. 7)

RIS

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura e riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

Centottantotto/51#

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL

04/07/2003

CONTINUA SI/NO

SI

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti Giuseppe

obbligatorio

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001383

Reg. A.

codice **15**

L'anno

DUEMILATRE

il giorno **QUATTRO**

del mese di **LUGLIO**

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, Roma, il giorno **04/07/2003**, a me sottoscritto, **Camilla Cortonesi**, Ufficiale Rogante, per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Delabini Mario



L'UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESI

A. RICHIEDENTE (I)

C		D		E		F		G		H		I		L		M		N		O		P		Q		R		S		T		U		V		W		X		Y		Z		AA		AB		AC		AD		AE		AF		AG		AH		AI		AJ		AK		AL		AM		AN		AO		AP		AQ		AR		AS		AT		AU		AV		AW		AX		AY		AZ		BA		BB		BC		BD		BE		BF		BG		BH		BI		BJ		BK		BL		BM		BN		BO		BP		BQ		BR		BS		BT		BU		BV		BW		BX		BY		BZ		CA		CB		CC		CD		CE		CF		CG		CH		CI		CJ		CK		CL		CM		CN		CO		CP		CQ		CR		CS		CT		CU		CV		CW		CX		CY		CZ		DA		DB		DC		DD		DE		DF		DG		DH		DI		DJ		DK		DL		DM		DN		DO		DP		DQ		DR		DS		DT		DU		DV		DW		DX		DY		DZ		EA		EB		EC		ED		EE		EF		EG		EH		EI		EJ		EK		EL		EM		EN		EO		EP		EQ		ER		ES		ET		EU		EV		EW		EX		EY		EZ		FA		FB		FC		FD		FE		FF		FG		FH		FI		FJ		FK		FL		FM		FN		FO		FP		FQ		FR		FS		FT		FU		FV		FW		FX		FY		FZ		GA		GB		GC		GD		GE		GF		GG		GH		GI		GJ		GK		GL		GM		GN		GO		GP		GQ		GR		GS		GT		GU		GV		GW		GX		GY		GZ		HA		HB		HC		HD		HE		HF		HG		HH		HI		HJ		HK		HL		HM		HN		HO		HP		HQ		HR		HS		HT		HU		HV		HW		HX		HY		HZ		IA		IB		IC		ID		IE		IF		IG		IH		IJ		IK		IL		IM		IN		IO		IP		IQ		IR		IS		IT		IU		IV		IW		IX		IY		IZ		JA		JB		JC		JD		JE		JF		JG		JH		JI		JJ		JK		JL		JM		JN		JO		JP		JQ		JR		JS		JT		JU		JV		JW		JX		JY		JZ		KA		KB		KC		KD		KE		KF		KG		KH		KI		KJ		KK		KL		KM		KN		KO		KP		KQ		KR		KS		KT		KU		KV		KW		KX		KY		KZ		LA		LB		LC		LD		LE		LF		LG		LH		LI		LJ		LK		LL		LM		LN		LO		LP		LQ		LR		LS		LT		LU		LV		LW		LX		LY		LZ		MA		MB		MC		MD		ME		MF		MG		MH		MI		MJ		MK		ML		MM		MN		MO		MP		MQ		MR		MS		MT		MU		MV		MW		MX		MY		MZ		NA		NB		NC		ND		NE		NF		NG		NH		NI		NJ		NK		NL		NM		NN		NO		NP		NQ		NR		NS		NT		NU		NV		NW		NX		NY		NZ		OA		OB		OC		OD		OE		OF		OG		OH		OI		OJ		OK		OL		OM		ON		OO		OP		OQ		OR		OS	
---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--

E. INVENTORI DESIGNATI

[illegible]

F. PRIORITA

azione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegata S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE	
					Data	N° Protocollo
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>						

FIRMA DEL (II) RICHIEDENTE (I) Bianchetti Giuseppe

NUMERO DOMANDA

112003A001383

REG. A

DATA DI DEPOSITO

04/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

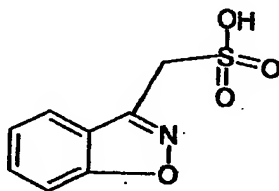
___/___/___

D. TITOLO

"Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico e suoi intermedi"

L. RIASSUNTO

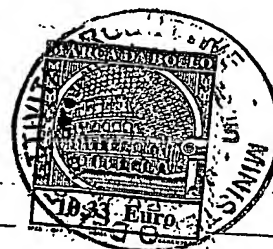
Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I),



(I)

o di un suo sale, e suoi intermedi, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide.

M. DISEGNO

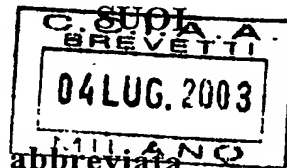


072 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

M/mc "PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDO
BENZO[D]ISSOAZOL-3-IL-METANSOLFONICO E
INTERMEDI"

a nome : DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.

con sede in : Mereto di Tomba (Udine)



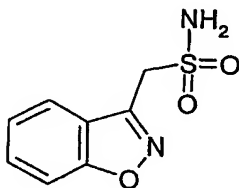
20034001383

* * *

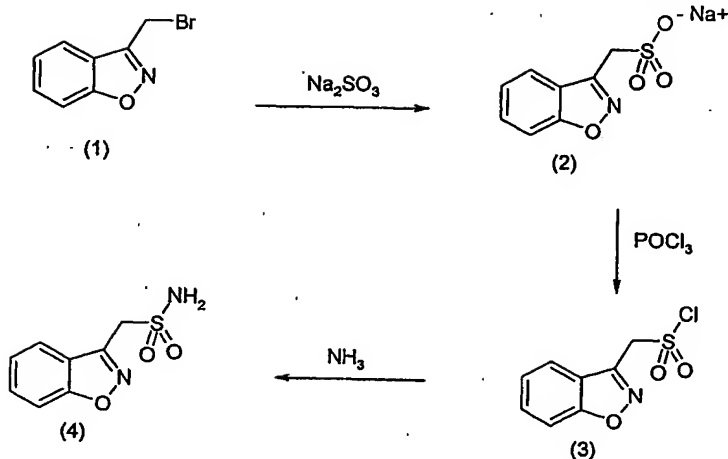
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico od un suo sale, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide, e suoi intermedi.

SFONDO DELL'INVENZIONE

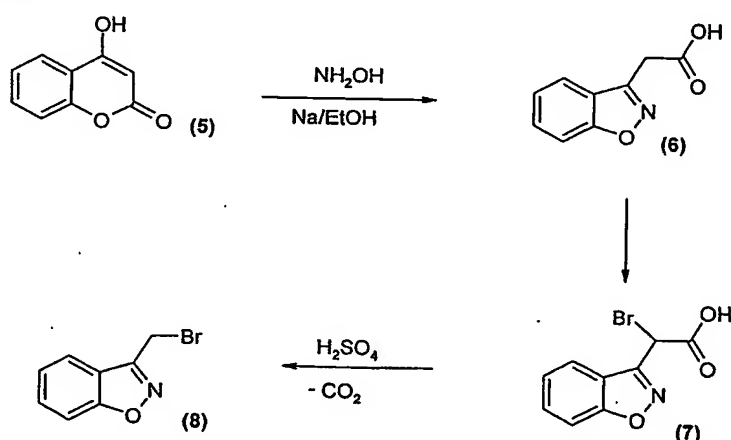
Zonisamide, o 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, è un noto farmaco dotato di attività antiepilettica, anticonvulsivante ed antineurotossica, appartenente alla classe delle solfonamidi, ed avente la seguente formula:



Un processo per la preparazione di zonisamide, descritto in US 4,172,896, comprende la solfonazione con sodio solfito di 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (1) ad ottenere il sale sodico dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico (2) che viene quindi trasformato nel corrispondente solfonilcloruro (3) per trattamento con ossicloruro di fosforo. La reazione di quest'ultimo con ammoniaca gassosa fornisce zonisamide (4), come qui sotto riportato.



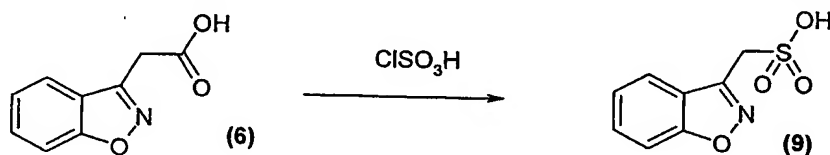
Il composto di partenza (1) non è disponibile in commercio. La sua preparazione è descritta in BE 624463; Chem. Pharm. Bull. 24 (1976) p. 632; e Chim. Ter. 7 (1972) p. 127 a partire dalla 4-idrossicumarina (5), secondo il seguente schema:



La idrossicumarina (5) viene convertita per trattamento con idrossilammina in acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) che viene bromurato in posizione alfa al gruppo carbossi a dare acido benzo[d]isossazol-3-il-bromoacetico (7) da cui viene ottenuto il 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (8) per decarbossilazione. Lo sviluppo di questo processo è limitato dal fatto che l'intermedio (1) di partenza non è disponibile in commercio e pertanto la preparazione di zonisamide risulta molto laboriosa. Infatti, la reazione di Posner per la preparazione dell'acido (6) richiede l'uso di sodio metallico. Inoltre,

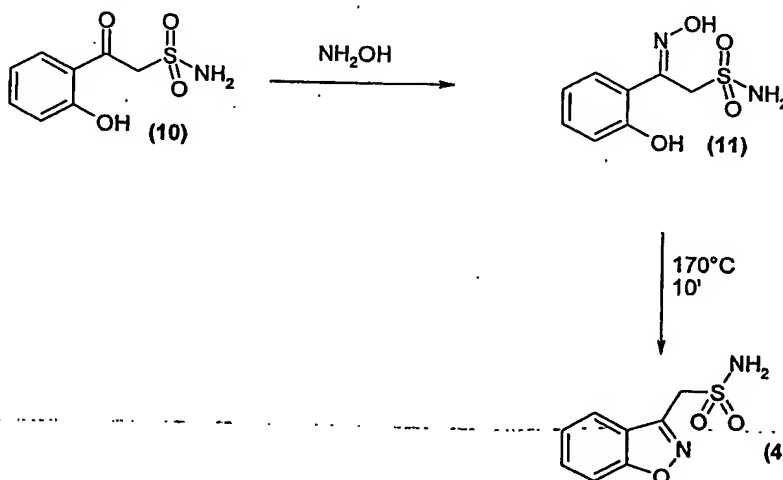
quando il sodio metallico è usato in soluzione alcolica, insieme all'acido (6) si ottiene una rilevante quantità di O-idrossi-acetofenone-ossima come sottoprodotto di reazione. Inoltre, la reazione di decarbossilazione a dare il composto (8) richiede condizioni drastiche, in quanto viene effettuata in presenza di un largo eccesso di acido solforico al 50%, a temperatura di riflusso, con conseguente difficoltà di isolamento del prodotto ottenuto.

Sono noti vari metodi alternativi per la preparazione di zonisamide. Ad esempio, JP 53077057 riporta la formazione dell'intermedio (9) acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico per solfonazione diretta dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) con cloridrina solfonica/diossano.



L'uso di cloridrina solfonica e diossano, prodotti altamente tossici e di non agevole manipolazione, è ovviamente svantaggioso.

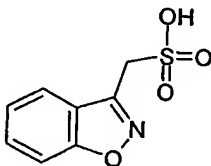
JP 54163510 descrive la sintesi della zonisamide (4) a partire da 2-(2-idrossi-fenil)-2-oxo-etansolfonammide (10) per formazione della corrispondente 2-idrossiimmino-2-(2-idrossi-fenil) etansolfonammide (11) e successiva ciclizzazione termica.



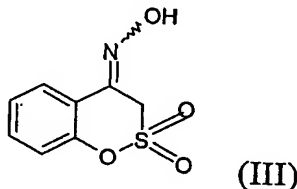
I maggiori svantaggi di questa via sintetica sono la non disponibilità in commercio del prodotto di partenza (10) e la bassa resa (circa 6%, calcolato sull'ultimo passaggio). Rimane quindi la necessità di un metodo alternativo che consenta la preparazione di zonisamide nella forma più pura possibile e con resa elevata, così da permetterne l'applicazione nella preparazione su scala industriale.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I), o di un suo sale,



comprendente la reazione di una ossima di formula (III)



con un agente basico.

Sali adatti dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I) sono ad esempio i sali alcalini o alcalino-terrosi, in particolare i sali di sodio, potassio, litio, calcio o bario, preferibilmente sodio o litio; oppure i sali con basi organiche, ad esempio con una ammina secondaria o terziaria, tipicamente trietilammina, tributilammina, diisopropiletilammina, dicitcloesilammina, 1,4-diazabicciclo[2,2,2]ottano, 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-4-ene o 1,5-diazabicciclo[4,3,0]non-5-ene, preferibilmente trietilammina oppure 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-4-ene.

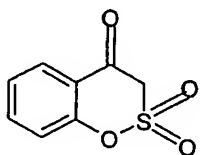


L'invenzione ha inoltre per oggetto, in quanto nuovi composti, sia il sale di litio, che i sali con basi organiche, ad esempio con una ammina secondaria o terziaria, tipicamente trietilammina, tributilammina, diisopropilettilammina, dicicloesilammina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, preferibilmente trietilammina oppure 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene, dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico.

L'ossima di formula (III) per trattamento con un agente basico, preferibilmente un idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso, ad esempio litio, sodio, potassio, calcio o magnesio, in particolare litio o sodio; o una base organica, ad esempio con una ammina secondaria o terziaria, tipicamente trietilammina, tributilammina, diisopropilettilammina, dicicloesilammina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, preferibilmente trietilammina oppure 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene, si trasforma spontaneamente nel corrispondente sale dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I). L'agente basico può essere utilizzato con un rapporto di reazione da circa uno a due equivalenti rispetto alla quantità di ossima, preferibilmente in quantità stechiometrica. La trasformazione può essere condotta a seconda della base in assenza di solvente, oppure in presenza di un solvente ad esempio scelto nel gruppo comprendente acqua; eteri, in particolare tetraidrofurano; alcoli C₁-C₄, in particolare metanolo o etanolo; acetonitrile; solventi clorurati, ad esempio diclorometano, dicloroetano o tricloroetano; esteri alchilici di acidi carbossilici, ad esempio etile acetato; solventi apolari aprotici, ad esempio, toluene o cicloesano, o loro miscele, ad esempio tetraidrofurano/acqua, acetonitrile/acqua, etile acetato/metanolo o acetonitrile/metanolo. Preferibilmente la reazione viene

condotta in acqua, acetonitrile/metanolo o diclorometano. La reazione viene preferibilmente condotta ad una temperatura compresa tra circa -20°C e la temperatura di riflusso del solvente o miscela di solventi, in particolare a temperatura compresa tra circa 30 e 50°C . Il sale di un composto di formula (I), così ottenuto, può essere isolato come tale o, se desiderato, convertito nel suo acido libero con metodi noti. Il processo dell'invenzione permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, od un suo sale, con un minor impatto ambientale, in forma più pura ed in rese maggiori rispetto al metodo descritto in US 4,172,896. Questo è particolarmente apprezzabile quando l'ossima di formula (III) viene trattata con idrossido di litio, di sodio, trietilammina o diazabicycloundecene. Infatti, il trattamento con questi specifici agenti basici permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico in forma più pura ed in rese maggiori che non operando con altri agenti basici.

Una ossima di formula (III), o suoi isomeri, che è un'ulteriore oggetto dell'invenzione, può essere ottenuta ad esempio per reazione di un chetosultone di formula (II)



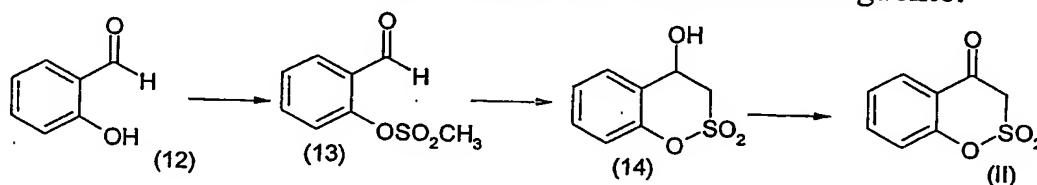
(II)

con idrossilammina, ad una temperatura variante da circa 5 a circa 100°C , preferibilmente a temperatura compresa tra circa 15 e circa 40°C . La reazione viene condotta in acqua, in un solvente organico o in loro miscele. Il solvente organico può essere un solvente organico protico, ad esempio un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcanolo, in particolare metanolo, etanolo o isopropanolo; un idrocarburo alogenato, ad esempio cloroformio o diclorometano; un idrocarburo aromatico, ad esempio benzene o toluene; un etere, ad esempio dietil etere o tetraidrofurano; oppure un

estere alchilico di un acido carbossilico, ad esempio acetato di etile.

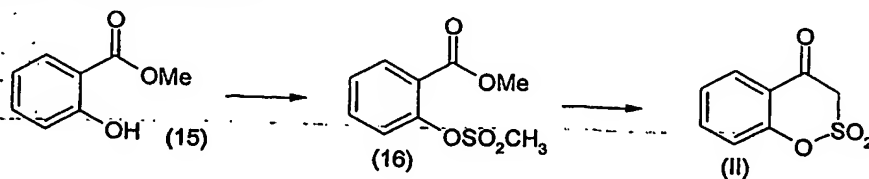
L'idrossilammina può essere impiegata sia come soluzione acquosa, oppure ottenuta in situ nell'ambiente di reazione da un suo sale, ad esempio solfato, nitrato o cloruro, per reazione con un opportuno agente basico, ad esempio idrossido di sodio, carbonato di sodio o basi organiche, ad esempio trietilammina. L'ossima di formula (III) che si ottiene, se desiderato, può essere cristallizzata da C₁-C₄ alcanoli o miscele acquose di C₁-C₄ alcanoli.

Il chetosultone di formula (II) è noto e può essere ottenuto in piccole quantità con metodi noti a costi relativamente contenuti, ad esempio in accordo Int. J. Sulfur. Chem., Part A, (1992), 2(4), 249-255; oppure *Arch. Pharm.*, 313,1980, p. 249. La via sintetica qui descritta è la seguente:



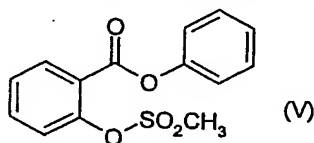
La sintesi prevede la mesilazione della salicilaldeide (12) e successiva ciclizzazione del derivato (13) ad opera di potassio idrossido. Il composto (14) che si ottiene viene ossidato al prodotto desiderato (II) mediante l'impiego di bicromato di potassio e acido solforico. Questa metodica non può però essere adottata per ottenere il chetosultone (II) in quantità industriali, in quanto prevede l'impiego di bicromato di potassio, che come noto è cancerogeno, teratogeno e altamente tossico per l'ambiente.

Un'altra via sintetica è nota da *Heterocycles*, vol. 22, n°10,1984, p. 2293; come qui riportato:



La chiusura del ciclo avviene per trattamento del mesilato (16) del salicilato di metile con sodio idruro in dimetilformammide (DMF). E' però noto da dati di letteratura (ad esempio: *Bretherick's Handbook of reactive chemical hazards*, VI ed, p 1181) che la miscela sodio idruro-DMF è potenzialmente pericolosa e porta facilmente a reazioni incontrollabili con andamento esplosivo, anche a temperatura ambiente. Anche questa metodica perciò può essere difficilmente impiegata a livello industriale.

E' stato qui trovato che il chetosultone di formula (II), cioè 2,2-dioxo-2,3-diidro-2lambda*6*-benzo[e][1,2]oxatiin-4-one, può essere convenientemente preparato industrialmente, mediante un nuovo procedimento comprendente la reazione di un composto di formula (V)



con un agente basico.

Un opportuno agente basico è ad esempio un agente scelto nel gruppo comprendente un alcolato C₁-C₈ di un metallo alcalino o alcalino-terroso, oppure un ammina terziaria o sue quantità catalitiche.

Un alcolato C₁-C₈ di un metallo alcalino o alcalino-terroso è ad esempio un sale di sodio o potassio con un C₁-C₅ alcanolo lineare o ramificato, tipicamente metanolo, etanolo, terbutanolo ed alcol isoamilico, in particolare sodio terbutilato.

L'ammina terziaria è una ammina avente una basicità tale da causare la conversione di un composto di formula (V) in un chetosultone di formula (II).

Esempi di ammine terziarie aventi tale capacità sono 1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene o 1,5-

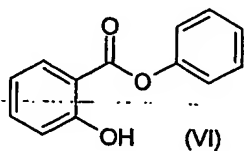


diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, in particolare 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene. Il rapporto molare tra l'ammina terziaria ed il composto di formula (V) è ad esempio compreso tra 10/1 e 2/1, preferibilmente tra circa 2,2/1 e 2,1/1.

La reazione tra un composto di formula (V) ed un agente basico viene preferibilmente condotta in un solvente organico scelto ad esempio tra un solvente clorurato quale mono-, di-, tri-, e tetra-cloruri di idrocarburi alchilici C_1-C_4 , tipicamente diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano o tetracloroetano, in particolare dicloroetano; un etere, ad esempio etere dietilico o tetraidrofurano, preferibilmente tetraidrofurano; un solvente apolare aprotico, ad esempio pentano, easano, cicloesano, benzene, toluene, preferibilmente toluene; un solvente aprotico dipolare, ad esempio dimetilformammide o N-metilpirrolidone; ed acetonitrile. Più preferibilmente il solvente è tetraidrofurano.

La stessa conversione in un chetosultone di formula (II) può essere ottenuta facendo reagire in un solvente organico, come sopra esemplificato, un composto di formula (V) con quantità catalitiche, ad esempio circa 10-20% molare, di detta ammina terziaria, in presenza di carbonati o idrossidi di metalli alcalini o alcalino-terrosi, ad esempio litio, sodio, potassio, calcio, magnesio, preferibilmente potassio carbonato.

La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente tra la temperatura ambiente e 40°C , per tempi compresi tra circa un'ora e 18 ore, in funzione dell'agente basico. Un composto di formula (V) può essere ottenuto acilando un composto di formula (VI)



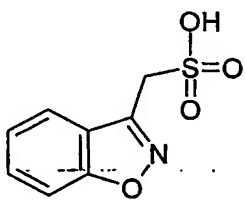
con un agente acilante di formula $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{X}$, dove X è alogeno, ad esempio cloro o bromo, preferibilmente cloro. L'acilazione di un composto di formula (VI) può essere condotta con metodi noti nell'arte, ad esempio come qui illustrato nella parte sperimentale, in particolare in un solvente aprotico apolare come prima esemplificato.

Grazie al nuovo procedimento, che è un ulteriore oggetto dell'invenzione, il chetosultone di formula (II) può essere preparato usando intermedi non pericolosi nella manipolazione e non nocivi per l'ambiente che ben si adattano alla produzione industriale, ed inoltre con rese comprese tra il 50 e l'80%. In fine, il chetosultone (II) può essere isolato facilmente in seguito a work-up acido.

Il chetosultone di formula (II), utilizzato nella preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I) o di un suo sale, sopra illustrata, è preferibilmente ottenuto mediante il nuovo processo dell'invenzione.

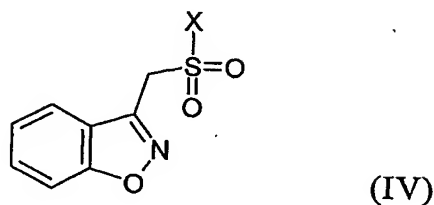
I nuovi procedimenti dell'invenzione per ottenere sia l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, che suoi intermedi di formula (II) e (III), consentono di ottenere zonisamide a costi inferiori e con un grado di purezza superiore rispetto al procedimento descritto in US 4,172,896.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è pertanto un procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale,

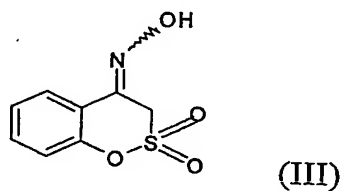


(I)

con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-
metansolfonil alogenuro di formula (IV)



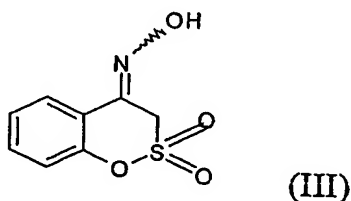
dove X è alogeno, preferibilmente cloro o bromo, e suo trattamento con
ammoniaca; caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-
metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un
procedimento comprendente il trattamento di una ossima di formula (III) con
un agente basico come sopra definito



Preferibilmente, l'agente basico è litio o sodio idrossido, trietilammina
o diazabicycloundecene. Un opportuno agente alogenante è ad esempio fosforo
ossicloruro o fosforo ossibromuro.

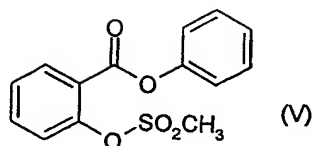
I passaggi che permettono la conversione di un composto di formula
(I), od un suo sale, in un composto di formula (IV), e quindi in zonisamide,
possono essere condotti in accordo a US 4,172,896.

In accordo ad un aspetto preferito dell'invenzione, una ossima di
formula (III) o suoi isomeri

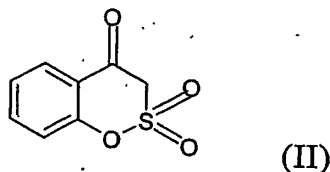


è preparata mediante un procedimento comprendente:

la reazione di un composto di formula (V)



con un agente basico, come sopra definito, ad ottenere un chetosultone di formula (II),



e reazione di questo con idrossilammina.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è il prodotto zonisamide, cioè 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

Oggetto dell'invenzione è anche una composizione farmaceutica contenente un opportuno diluente e/o veicolante, caratterizzata dal fatto che essa contiene come principio attivo zonisamide come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

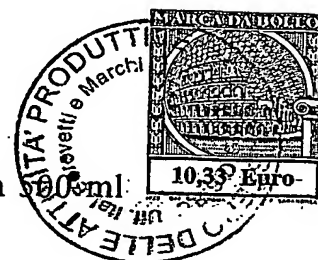
I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 150 ml di metanolo, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5 mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si diluisce con 300 ml di acqua. Precipita la corrispondente ossima (III) che viene filtrata e lavata con acqua. (50,3 g; resa: 95%).

Esempio 2: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 500 ml



di diclorometano, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5 mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si lava con 300 ml di acqua. Il solvente viene evaporato ed il residuo viene ricristallizzato da toluene (650 ml). Si ottiene così la corrispondente ossima (III) (40,2 g; resa: 76%).

Esempio 3: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (I)

Ad una sospensione di ossima (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di litio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 48 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (resa: 85%).

Esempio 4: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, sale di sodio (I)

Ad una sospensione di ossima (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di sodio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 43 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di sodio (resa: 70%).

Esempio 5: Preparazione di 2,2-dioxo-2,3-diidro-2 λ 6*-benzo[e][1,2]oxatiin-4-one; chetosultone di formula (II)

Ad una soluzione di un mesilato (V) (5,0 g; 17,1 mmol) in 20 ml di

tetraidofurano vengono aggiunti 5,5 g (35,9 mmol) di 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene. La miscela di reazione viene agitata per circa 12 ore a temperatura ambiente (circa 20-25°C). La soluzione è quindi scaldata a 35°C per circa 2 ore, poi diluita con 20 ml di acqua. Il tetraidrofurano viene poi rimosso per distillazione sotto vuoto. Il residuo viene acidificato fino a pH < 3 ed inizia a cristallizzare il prodotto. La miscela viene raffreddata a circa 0-5°C ed il prodotto viene filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 2,8 g di chetosultone (II). (resa 80%) ¹H NMR: (CDCl₃): δ ppm: 4.4 ppm (s, 2H); 7.3 ppm (d, 1H); 7.4 ppm (t, 1H); 7.7 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

Esempio 6: Preparazione di 2,2-dioxo-2,3-diidro-2λ⁶-benzo[e][1,2]oxatiin-4-one; chetosultone di formula (II)

Ad una soluzione di un mesilato (V) (5,0 g; 17,1 mmol) in 20 ml di tetraidofurano vengono aggiunti 0,5 g (3,59 mmol) di 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene, 5,0 g (36,2 mmol) di potassio carbonato e 5,0 g di acqua. La miscela viene agitata a circa 30-35°C per 10-14 ore. Al termine si diluisce con 20 ml di acqua e si allontana il THF per distillazione sotto vuoto. Si acidifica il residuo sino a pH < 3 ed inizia a cristallizzare il prodotto. La miscela viene raffreddata a circa 0-5°C ed il prodotto viene filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 2,2 g di chetosultone (II). (resa 65%).

Esempio 7: Preparazione di mesilato di formula (V)

In 500 ml di toluene vengono fatti reagire sotto agitazione 100 g (467 mmol) di fenilsalicilato (VI) e 54,5 g (476 mmol) di metansolfonilcloruro. La soluzione viene raffreddata a circa 0-5°C e si gocciolano in circa 15 minuti 48,7 g (481 mmol) di trietilammina. La temperatura di reazione sale fino a circa 37°C. Al termine si lascia sotto agitazione a circa 20-25°C per 10-14

ore, controllando la reazione tramite NMR e/o HPLC. Al termine la soluzione viene diluita con 500 ml di acqua.

Si forma un precipitato che viene filtrato. La fase organica del filtrato viene separata ed evaporata sottovuoto. Il residuo viene riunito al precipitato ed essiccato per circa 3 ore sotto vuoto a 60°C. Si ottengono 130 g di prodotto.

¹H NMR: (CDCl₃): δ ppm: 3.3 ppm (s, 3H); 7.2 ppm (m, 3H); 7.4 ppm (m, 4H); 7.6 (t, 1H); 8.2 (d, 1H).

Esempio 8: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, sale di trietilammonio (I)

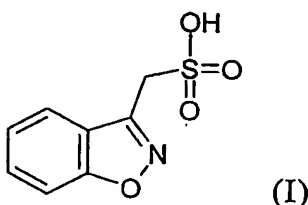
Ad una soluzione di ossima (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 25 ml di metanolo si gocciola trietilammina (26,7 g; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 8 ore di reazione a circa 40°C si evapora la soluzione a residuo. Si ottengono 57 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, sale di trietilammonio (resa: 70%).

Esempio 9: Preparazione di 2,2-dioxo-2,3-diidro-2λ⁶-benzo[e][1,2]oxatiin-4-one; chetosultone di formula (II)

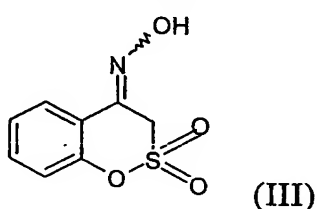
Ad una soluzione di un mesilato (V) (5,0 g; 17,1 mmol) in 20 ml di tetraidofurano vengono aggiunti 3,45g (35,9 mmol) di sodio tert-butilato. La miscela di reazione viene agitata per circa 12 ore a temperatura ambiente (circa 20-25°C). La soluzione è quindi scaldata a circa 35°C per circa 2 ore, poi diluita con 20 ml di acqua. Il tetraidrofurano viene poi rimosso per distillazione sotto vuoto. Il residuo viene acidificato fino a pH < 3 ed inizia a cristallizzare il prodotto. La miscela viene raffreddata a circa 0-5°C ed il prodotto viene filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 2,4 g di chetosultone (II) (resa 70%).

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I)

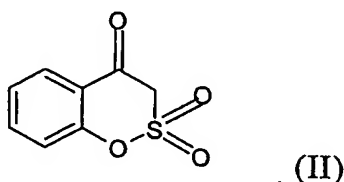


o di un suo sale, comprendente la reazione di una ossima di formula (III)



con un agente basico.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è una base organica o un idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è litio o sodio idrossido o una ammina secondaria o terziaria.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'ossima di formula (III), o suoi isomeri, è preparata mediante un procedimento comprendente la reazione di un chetosultone di formula (II)



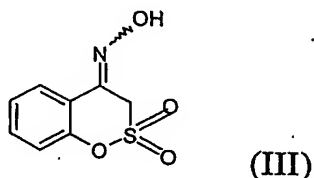
con idrossilammina.

5. Un sale dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, che è il sale di litio o il sale con una base organica.



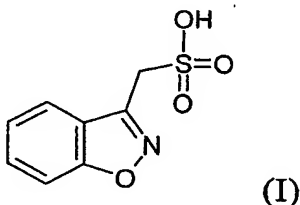
6. Un sale in accordo alla rivendicazione 5, dove la base organica è una ammina secondaria o terziaria.

7. Un composto di formula (III)

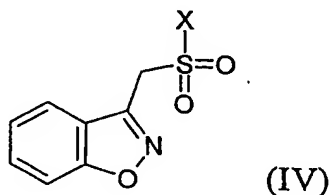


o suoi isomeri.

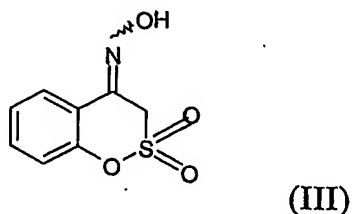
8. Procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I)



o un suo sale, con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonil alogenuro di formula (IV)



dove X è alogeno, e suo trattamento con ammoniacca; caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un procedimento comprendente il trattamento una ossima di formula (III)

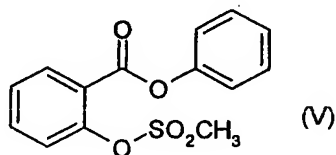


con un agente basico.

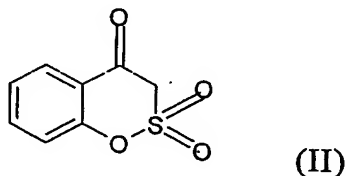
9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è una base organica o un idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 8, caratterizzato dal fatto che una ossima di formula (III), o suoi isomeri, è preparata mediante un procedimento comprendente:

la reazione di un composto di formula (V)

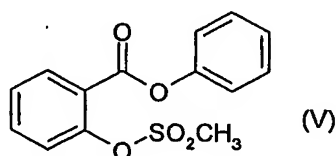


con un agente basico, ad ottenere un chetosultone di formula (II),



e sua reazione con idrossilammina.

11. Procedimento per la preparazione di 2,2-dioxo-2,3-diidro-2lambda*6*-benzo[e][1,2]oxatiin-4-one, mediante un procedimento comprendente la reazione di un composto di formula (V)



con un agente basico.

12. Procedimento in accordo alla rivendicazione 10 o 11, dove l'agente basico è scelto nel gruppo comprendente un alcolato C₁-C₈ di un metallo alcalino o alcalino-terroso, oppure una ammina terziaria.

13. Procedimento in accordo alla rivendicazione 12, dove l'alcolato è un sale di sodio o potassio con un C₁-C₅ alcanolo e l'ammina è 1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene.

14. Procedimento in accordo alla rivendicazione 13, dove l'ammina è 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-4-ene e, se desiderato, la reazione è condotta in presenza di un carbonato o idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso.

15. Zonisamide, 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, come ottenibile in accordo al procedimento di ciascuna delle rivendicazioni 8, 9 e 10.

16. Composizione farmaceutica contenente un opportuno diluente e/o veicolante, e come principio attivo zonisamide, in accordo alla rivendicazione 15.

Milano, 4 luglio 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

